

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO:

Dra. Isabel Alicia Lüthy

Investigadora independiente del CONICET en el Instituto de Biología y Medicina Experimental. E-mail: iluthy@ibyme.dna.uba.ar

Introducción:

Hacia el 1900 la esperanza de vida era de alrededor de 54 años, mientras que en la actualidad una mujer vive en los países industrializados un promedio de 83 años. Sin embargo, la edad de la menopausia se ha mantenido alrededor de los 50 años desde que se posee registro escrito (1). El hecho que en la actualidad las mujeres vivan un tercio de su vida en menopausia ha estimulado numerosas investigaciones sobre cómo mejorar la calidad de vida.

Muchas mujeres buscan tratamiento para aliviar los síntomas asociados a la menopausia, siendo los sofocos, que llegan a afectar según algunas estimaciones al 93% de las mujeres, la principal causa de consulta. Un tercio de las mujeres califican a los sofocos que sufren como severos (2). Además de este trastorno, en muchas mujeres se produce sequedad vaginal y síntomas urinarios que disminuyen la calidad de vida (3). Con la disminución de estrógenos también aumenta la reabsorción del hueso, provocando como consecuencia osteoporosis (3). De acuerdo con un estudio clínico reciente de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos, el 55% de las mujeres entre 50 y 59 años y entre el 69 y 88% de aquellas entre 60 y 69 años presentan densidad ósea reducida (4).

Durante muchos años se ha tratado a las mujeres menopáusicas con estrógenos para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha descripto (5) que los estrógenos causan una vasodilatación temporaria y rápida independiente de la expresión génica, además de efectos a largo tiempo (dependientes de expresión génica) sobre la vasculatura que reducen la aterosclerosis (5). También los estrógenos provocan una disminución del colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (LDL) y de lipoproteína (a) y aumento de colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (HDL). Durante muchos años se ha considerado que la terapia hormonal de reemplazo con o sin progestágenos era muy beneficiosa para reducir la enfermedad coronaria (6). Se ha descripto que los estrógenos proveen beneficios arteriales mejorando el perfil lipídico, aumentando la producción de óxido nítrico y disminuyendo la producción de endotelina-1 en el endotelio arterial, disminuye el calcio intracelular en el músculo liso arterial y puede favorecer la fibrinólisis. Todos estos efectos protegen contra el desarrollo de enfermedad oclusiva arterial (7).

Otros cambios que se han descripto pero han sido menos estudiados, incluyen cambios en la piel y el cabello, cambios de humor y reducción de las funciones cognitivas

(3).

Las concentraciones séricas de estradiol en mujeres premenopáusicas son de 40 a 200 pg/ml durante la fase folicular, 250 a 500 en el pico preovulatorio y 100 a 200 pg/ml durante la fase lútea. Estas concentraciones disminuyen a niveles menores a 20 pg/ml en la postmenopausia, y la mayor parte de esta hormona es formada a partir de testosterona o por conversión de estrona, el estrógeno predominante durante este periodo (8).

En el pasado las mujeres y sus médicos tenían la tranquilidad de considerar que si bien la terapia de reemplazo hormonal aumentaba el riesgo de cáncer de mama, se trataba de tipos favorables, dependía de la duración de la terapia y no resultaba en un aumento de la mortalidad (9). Luego de haberse suspendido la rama combinada de estrógenos y progestágenos del ensayo llamado Women's Health Initiative (WHI), la inquietud sobre sus resultados no sólo se extendió en medios académicos y clínicos, sino que trascendió a los medios de comunicación masiva. En 2002, cuando se realizó el anuncio de la interrupción del ensayo clínico WHI se consideraba que había en Estados Unidos unos ocho millones de mujeres bajo terapia hormonal de reemplazo con estrógenos solamente y unos 6 millones con terapia combinada de estrógenos y progestágenos.

Mecanismo de acción hormonal:

Los receptores de esteroides forman una superfamilia de más de 150 miembros. Tienen diferentes dominios funcionales: el dominio de unión al ADN, con dos dedos de zinc, el dominio de unión al ligando (C-terminal) que también interacciona con coreguladores, y el dominio hipervariable que normalmente contiene un dominio de transactivación (8).

El receptor de estrógenos no ligado a hormona y débilmente unido en su localización nuclear (aunque también se encuentra receptor citoplasmático), está asociados a proteínas. Estas proteínas estabilizan al receptor en un estado inactivado o enmascaran el dominio de unión al ADN. Se han descrito dos subtipos de receptor de estrógenos (α y β) y numerosas variantes de "splicing" de cada uno de ellos. La homología entre ambos subtipos no es muy alta, y en especial en el dominio de unión al ligando donde hay 55% de homología en la secuencia de aminoácidos. Por lo tanto los ligandos pueden tener diferente afinidad por ellos. El mecanismo de acción clásico (mostrado en la figura adjunta) involucra la difusión del esteroide a la célula, la unión con el dominio de unión al ligando del receptor y la liberación del receptor de las chaperonas. El complejo receptor-hormona se une luego a elementos de respuesta hormonal (secuencias de ADN que regulan la transcripción como "enhancers") en forma de homo o heterodímeros y a coactivadores y activa la expresión génica (8).

Además de este mecanismo clásico de acción se han descrito una serie de otras acciones de los esteroides, entre ellas aquella que involucra la fosforilación del receptor por factores de crecimiento provocando una estimulación en ausencia de ligando específico (8). Se han descrito para todos los esteroides acciones muy rápidas que están mediadas por receptores de membrana, aún no completamente caracterizados (8). No es

el objetivo de esta revisión extenderse en este punto.

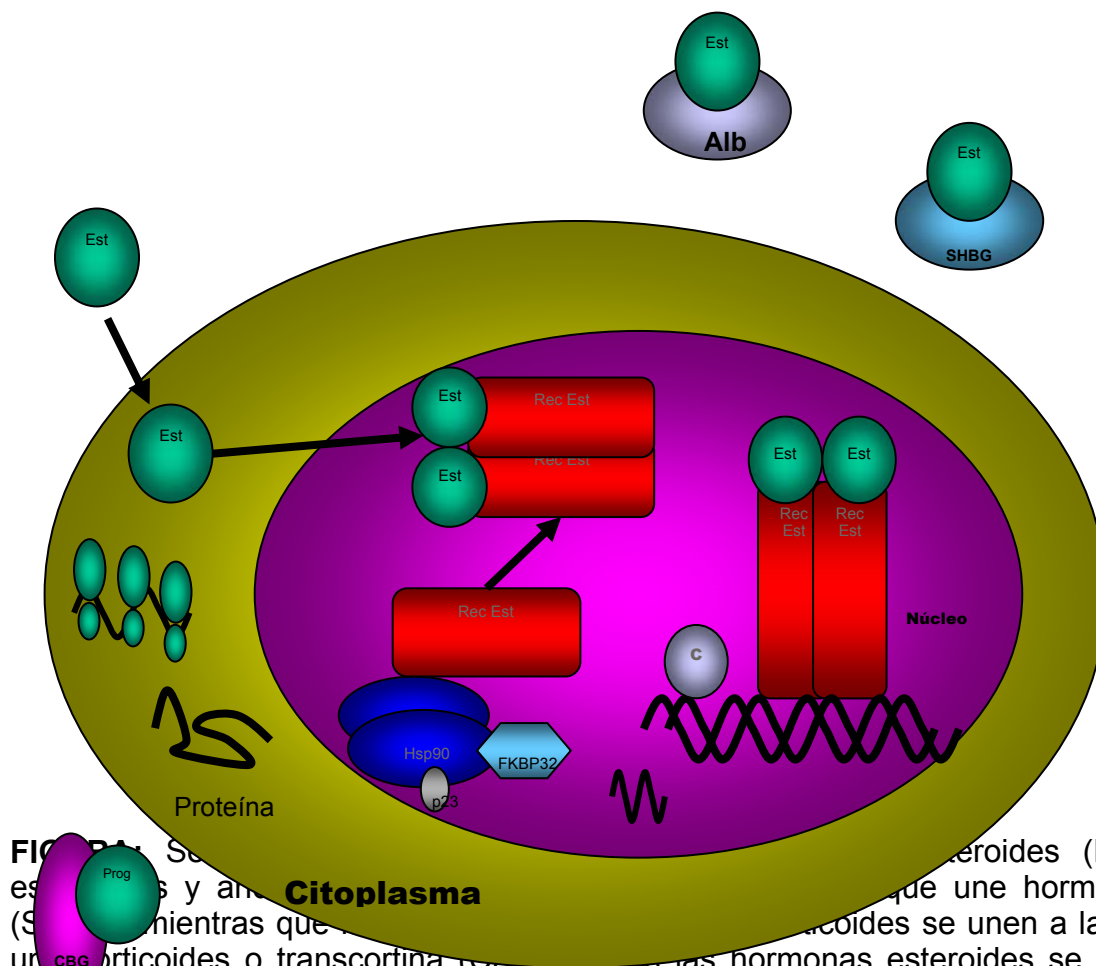


FIGURA 1. Se ilustra la acción de las hormonas esteroides (Est) sexuales, es decir, las hormonas sexuales y anabólicas. Las hormonas sexuales (Est) sexuales (Sexuales) se unen a la globulina que transporta hormonas sexuales (SHBG) o a la albúmina (Alb). Una fracción de los esteroides se encuentra libre y es la biológicamente activa, que entra a la célula, llega hasta el núcleo en el caso de los esteroides sexuales o hasta el receptor citoplasmático en el caso de los de gluco y mineralocorticoides. Una vez que se produce la unión del esteroide al receptor si este último es nuclear se produce la separación del receptor del complejo proteico y la dimerización en un elemento de respuesta hormonal. Si el receptor es citoplasmático además se produce la translocación al núcleo. El receptor como dímero interacciona con coactivadores (c) además de la maquinaria básica de transcripción, que no se muestra por claridad. Se produce entonces un aumento en la transcripción de genes regulados por la hormona, y por lo tanto en la síntesis proteica. La respuesta clásica a hormonas esteroides es un incremento de la síntesis de proteínas específicas por la acción genómica de las hormonas.

Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre el riesgo cardiovascular (HERS/HERSII – WHI):

Tal como se detallaba anteriormente, se atribuyó durante décadas a los estrógenos una protección cardiovascular, y se trató a mujeres menopáusicas con estas hormonas fundamentalmente para prevenir problemas de este tipo. Sin embargo, en los últimos años se realizaron diferentes ensayos clínicos para evaluar exactamente los efectos de estas hormonas sobre diferentes aspectos de la salud. Un ensayo se llama randomizado cuando se asigna al azar a las pacientes a un tratamiento o a un grupo placebo. Se lo llama ciego cuando la paciente no conoce si ha sido asignada al grupo tratado o al grupo control o placebo y doble ciego si el médico tratante también lo ignora.

El “Heart and estrogen/progestin replacement study” (HERS) fue un ensayo clínico randomizado ciego y controlado para evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el riesgo coronario y accidentes cerebrovasculares en pacientes que ya sufrían de esa enfermedad. Se asignó a las pacientes a 0,625 mg/día estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (MPA) o placebo, durante 4,1 años. Analizar el efecto de esta terapia en enfermedad cardiovascular es de gran importancia por tratarse de la mayor causa de muerte en muchos países (5). Los resultados de este estudio indican un aumento de 2,89 veces en tromboembolismos, aunque la diferencia no es significativa. En el desarrollo temporal se observó una tendencia a un aumento (no significativo) del 52% durante el primer año, con una tendencia no significativa hacia una disminución en los años sucesivos (5). Por otro lado, se encontró también (10) que en el tiempo investigado no hubo diferencias significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria (que poseen un mayor riesgo de estos eventos). Para analizar si esa tendencia no significativa en enfermedad coronaria que se encontraba en los últimos 3 años del estudio HERS anteriormente citado, se invitó a las pacientes a continuar con el tratamiento aunque durante esta etapa llamada HERS II ya se había revelado qué pacientes pertenecían al grupo placebo y qué pacientes al tratado. Las conclusiones de este estudio (11) indican que luego de 6,8 años de estudio, no existe ninguna diferencia significativa en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en mujeres que han sobrevivido a un infarto de miocardio. Por lo tanto recomiendan no utilizar el tratamiento hormonal de reemplazo para reducir el riesgo secundario de enfermedad cardiovascular en mujeres que ya han sufrido este tipo de enfermedad, ya que no produce protección (11).

En mujeres sanas, se ha evaluado también en el ensayo “Women’s Health Initiative” (WHI) el efecto de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos y progestágenos comparado con placebo en diversos aspectos de la salud. Este estudio, planeado para durar 8,5 años y se interrumpió a los 5,2 porque los riesgos totales excedían a los beneficios. Se realizó un detallado estudio de numerosos parámetros relacionados con el sistema cardiovascular, publicado en 2003 en el New England Journal of Medicine (12). Uno de los aspectos evaluados fue la incidencia de infartos fatales o no fatales en ambos grupos. El riesgo total de enfermedad coronaria en el grupo estrógenos

más progestágeno comparado con el grupo placebo fue de 1.24, siendo peor durante el primer año, con un riesgo relativo de 1,81 (12). Ya en la primer comunicación publicada en la revista JAMA en julio de 2002 (13) se anunciaba un aumento en el riesgo coronario de 1,29; de apoplejía de 1,41 y de embolia pulmonar de 2,13. Debe aclararse que un aumento en el riesgo de 1,81 significa un 81 % de incremento en el riesgo de contraer la enfermedad.

Riesgo de cáncer de mama (WHI - OMW):

El ensayo clínico randomizado “Women’s Health Initiative” WHI tuvo una gran importancia porque involucraba a 16608 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años que recibían o bien 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona en una tableta (n=8506) o bien placebo (n=8102). El cáncer de mama mostró un riesgo relativo de 1,26, es decir un incremento de 26% con 290 casos. Los resultados benéficos sobre la salud de detallan en otro punto, e incluyen fundamentalmente el tratamiento de la osteoporosis y una apreciable disminución de cáncer colorectal. Durante el tiempo del ensayo clínico, no se produjo diferencia significativa en la mortalidad, aunque debe estudiarse durante más tiempo las mujeres involucradas en el ensayo (13). Posteriormente, en 2003, se analizaron nuevamente los resultados de este ensayo respecto del cáncer de mama. Si bien el riesgo total y de carcinoma invasor se mantenía con los mismos valores de lo informado anteriormente (1,24) entre los grupos estrógenos más progestágeno respecto del placebo, los tumores encontrados, aunque poseían un grado e histología similares, se hallaban en un estadio más avanzado (regional/ metastásico 25,4% vs 16,0% respectivamente, $p<0,04$). Además luego de solamente un año de tratamiento el porcentaje de mujeres con mamografía anormal era sustancialmente más elevada en el grupo estrógenos más progestágeno que en el grupo placebo (9,4 % vs. 5,4%, $p<0,001$), manteniéndose esta diferencia durante todo el estudio (14).

Otro importante estudio, pero esta vez realizado en el Reino Unido, implicó a 1.084.110 de mujeres de entre 50 y 64 años reclutadas para el “Million Women Study”. En el mismo se tomaba información de su utilización de la terapia hormonal de reemplazo (15). El riesgo relativo para las mujeres que utilizaban terapia de reemplazo con estrógenos era de 1,30, mientras que para aquellas que utilizaban la combinación de estrógenos y progestágenos el riesgo relativo aumentaba a 2,00. El riesgo aumentaba también con el tiempo de uso.

Estos ensayos analizaban el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en mujeres sanas. En los años 90 se inició un estudio escandinavo con el objeto de investigar si la terapia hormonal de reemplazo era segura para mujeres que habían padecido un cáncer de mama. Este ensayo clínico abierto y randomizado “hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?” o HABITS involucró a 435 mujeres en un grupo que incluía tratamiento hormonal de reemplazo sin discriminar entre presencia o ausencia de progestágenos o la mejor terapia no hormonal disponible en el centro de atención (16), excluyéndose la tibolona entre estas terapias. El ensayo clínico se discontinuó debido al riesgo inaceptable de recurrencia en el grupo con tratamiento hormonal. El riesgo relativo de un nuevo cáncer de mama en las mujeres con tratamiento hormonal respecto de

aquellas sin tratamiento hormonal fue de 3,5 (16).

Efectos benéficos de la terapia hormonal de reemplazo:

El aspecto en que mayor efecto se ha encontrado es en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Sobre este punto no existe ninguna controversia. Tal como se esperaba, por ejemplo en el estudio clínico WHI, las fracturas de cadera se redujeron apreciablemente (0,66). Además en este estudio se encontraron otros aspectos positivos sobre cáncer endometrial que no aumentó (riesgo relativo 0,83) y fundamentalmente sobre cáncer colorectal que disminuyó significativamente (riesgo relativo 0,63) (13). Por otro lado, se ha analizado en numerosos ensayos clínicos (1) el efecto de los estrógenos sobre la función cognitiva. Aproximadamente el 71% de ellos encontró efectos significativos sobre uno o más análisis cognitivos aunque no queda clara aún la importancia clínica potencial de estos datos. Cuando se analizaba en ensayos randomizados controlados la magnitud del efecto la mediana fue de mediano a importante para los parámetros relacionados con la memoria y mediano para los no relacionados con la memoria (1). También existe evidencia en estudios casos-control y de cohorte que muestran que el uso de terapia hormonal con estrógenos que este tratamiento retrasaría la aparición de enfermedad de Alzheimer (1).

Alternativas:

En este momento hay numerosas alternativas para la utilización de terapia hormonal de reemplazo, aunque su seguridad no está totalmente probada. Se ha sugerido para el tratamiento de los sofocos el tratamiento con vitamina E, el agonista α_2 -adrenérgico clonidina, y el inhibidor de la re-captación de serotonina venlafaxina, utilizado como antidepresivo y bifosfonatos y ejercicio para prevención de osteoporosis y enfermedad coronaria (3). Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea, aún en casos avanzados de osteoporosis, reduciendo el riesgo de fractura entre un 40 y 50% (17). Sin embargo estos compuestos poseen ciertos efectos adversos. Existen diferentes drogas en proceso de desarrollo, pero aún no son de utilización segura (17).

Otra droga muy utilizada para la terapia hormonal de reemplazo es la tibolona. Sin embargo, en el estudio del millón de mujeres (15), encontraron que el riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres que utilizaban tibolona como terapia de reemplazo era de 1,45, aún mayor que en las que utilizaban estrógenos solamente.

Una alternativa muy interesante son los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), del cual el más conocido es el raloxifeno. El principio subyacente al mecanismo de acción de los SERM es que estas drogas funcionan como agonistas del receptor de estrógenos en determinados tejidos como el hueso, pero como antagonistas en otros tejidos como la mama (18). Su mecanismo de acción preciso es aún desconocido, aunque la idea generalizada es que estos compuestos se unen a ambos receptores de estrógenos conocidos (α y β) e inducen cambios conformacionales diferentes a los que produce el estradiol. A su vez estos cambios conformacionales diferentes provocan un reclutamiento diferencial de coactivadores y corepresores en diferentes tejidos, provocando una acción agonista o antagonista (18). No hay evidencia en los estudios realizados de efectos benéficos sobre la capacidad cognitiva del tratamiento con raloxifeno

(1). El tratamiento con raloxifeno parece ser promisorio para la prevención del cáncer de mama y es una droga aceptada para el tratamiento de la osteoporosis (19). Lamentablemente se ha descrito que los SERM aumentan los sofocos y el riesgo de tromboembolismos (18). La realización de grandes ensayos clínicos controlados indicará si estas drogas son útiles y seguras.

Finalmente, otra de las alternativas para tratamiento de la menopausia es la administración de fitoestrógenos, compuestos provenientes de vegetales. Las principales isoflavonas, ginisteína y daidzeína se encuentran especialmente en la soja. Un análisis sistemático de todos los ensayos clínicos randomizados publicados en la literatura (20) concluyó que los resultados publicados no son concluyentes en cuanto a la eficacia de estas drogas o suplementos alimentarios pero que a tiempos cortos no parecen tener efectos adversos marcados (20). Sin embargo resta por estudiar el riesgo que pueden ocasionar a tiempos más largos.

Opinión:

Durante décadas se utilizó a los estrógenos como forma de protección contra riesgo cardíaco. Los numerosos estudios que se realizaron al respecto, citados más arriba indican que la terapia hormonal de reemplazo no sólo no protege contra el riesgo cardíaco, sino que aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismos, embolia pulmonar y otras enfermedades cardiovasculares graves, especialmente durante el primer año. Además esta terapia aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama, más aún cuando se utiliza terapias combinadas de estrógenos y progestágenos. Sí se han encontrado protección para la osteoporosis, y una reducción de cáncer de colon.

Es mi opinión que debería evitarse la utilización de terapia hormonal de reemplazo en aquellas mujeres que ya han padecido un cáncer de mama, o que tengan un riesgo aumentado de tenerlo. En las demás mujeres considero conveniente utilizar en lo posible otros tratamientos para solucionar los riesgos debidos a la osteoporosis. El ejercicio y la administración de calcio y vitamina D pueden solucionar muchos casos de osteoporosis. Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos significan una terapia promisorio, pero aún no hay suficientes ensayos clínicos controlados que permitan descartar efectos negativos sobre el sistema cardiovascular.

Una droga ideal para el tratamiento de la menopausia aliviaría todos los síntomas menopáusicos, reduciría el riesgo coronario, no tendría impacto adverso en los parámetros de coagulación, reduciría el riesgo de cáncer de mama y endometrio y las fracturas. Lamentablemente, en este momento no existe una terapia de la menopausia que sea ideal. Muchos laboratorios en el mundo intentan desarrollar esta droga ideal. El riesgo mayor es que en muchos casos se presenta como ideal una droga que aún no ha sido probada en ensayos clínicos randomizados con una cantidad suficiente de mujeres, como para poder considerarla segura.

Bibliografía:

1. **Sherwin BB** 2003 Estrogen and cognitive functioning in women. Endocr Rev 24:133-151
2. **Constantine GD, Pickar JH** 2003 Estrogens in postmenopausal women: recent

insights. *Curr Opin Pharmacol* 3:626-634

3. **Pritchard KI** 2001 Hormone replacement in women with a history of breast cancer. *Oncologist* 6:353-362
4. **Enriori PJ, Enriori CL** 2002 The pathogenesis of osteoporosis in older women and men: a review. *J Steroid Biochem Mol Biol* 82:1-6
5. **Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Smith SC, Jr., Taubert KA, Wenger NK** 2001 Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104:499-503
6. **Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR** 1992 Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016-1037
7. **Bracamonte MP, Miller VM** 2001 Vascular effects of estrogens: arterial protection versus venous thrombotic risk. *Trends Endocrinol Metab* 12:204-209
8. **Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC** 2002 Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346:340-352
9. **Gann PH, Morrow M** 2003 Combined hormone therapy and breast cancer: a single-edged sword. *JAMA* 289:3304-3306
10. **Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB** 2001 Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 103:638-642
11. **Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N** 2002 Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288:49-57
12. **Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M** 2003 Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523-534
13. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J** 2002 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333
14. **Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A** 2003 Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289:3243-3253
15. **Beral V** 2003 Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427

16. **Holmberg L, Anderson H** 2004 HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 363:453-455
17. **Lark MW, James IE** 2002 Novel bone antiresorptive approaches. *Curr Opin Pharmacol* 2:330-337
18. **Khosla S** 2003 Estrogen, selective estrogen receptor modulators and now mechanism-specific ligands of the estrogen or androgen receptor? *Trends Pharmacol Sci* 24:261-263
19. **Jordan VC, Osipo C, Schafer JM, Fox JE, Cheng D, Liu H** 2003 Changing role of the oestrogen receptor in the life and death of breast cancer cells. *Breast* 12:432-441
20. **Huntley AL, Ernst E** 2004 Soy for the treatment of perimenopausal symptoms--a systematic review. *Maturitas* 47:1-9